

脑血流自动调节研究发展史

李凡 邢海英 金海强 孙云闯 彭清 孙葳 王朝霞 黄一宁

【摘要】 脑血流自动调节系指在全身血压波动的情况下脑血流量保持相对恒定的能力。脑血流自动调节相关研究迄今已有近百年历史,从动物模型到无创性在体实时脑血流动力学监测,检测技术的进步特别是经颅多普勒超声的广泛应用和数学建模方法的引入,为脑血流自动调节研究带来了革新。本文旨在总结脑血流自动调节机制及检测技术的发展史,以为临床开展相关研究提供参考。

【关键词】 卒中; 脑缺血; 脑血管循环; 血流动力学; 超声检查,多普勒,经颅; 综述

Development history of cerebral autoregulation

LI Fan, XING Hai-ying, JIN Hai-qiang, SUN Yun-chuang, PENG Qing, SUN Wei, WANG Zhao-xia, HUANG Yi-ning

Department of Neurology, Peking University First Hospital, Beijing 100034, China

Corresponding author: HUANG Yi-ning (Email: ynhuang@bjmu.edu.cn)

【Abstract】 Cerebral autoregulation (CA) refers to the ability to maintain cerebral blood flow (CBF) relatively constant under the condition of systemic arterial blood pressure (ABP) fluctuation. Up to now, the research on the function of CA has a history of nearly 100 years. From animal models to noninvasive real-time human hemodynamic monitoring, progress of detecting techniques, especially the wide application of transcranial Doppler ultrasonography (TCD) and the introduction of mathematical methods have brought revolutionary changes to the study of CA. This study aims to summarize the development history of mechanism of CA and detecting techniques, and to provide reference for the related clinical study.

【Key words】 Stroke; Brain ischemia; Cerebrovascular circulation; Hemodynamics; Ultrasonography, Doppler, transcranial; Review

Conflicts of interest: none declared

脑血流自动调节(CA)系指在全身动脉血压波动情况下脑血流量(CBF)保持相对恒定的能力^[1]。生理状态下,人体血压正常波动处于自动调节阈值范围即 60~150 mm Hg(1 mm Hg=0.133 kPa),而脑血流稳定是保障大脑正常生理功能的基础^[2];病理状态下,血压高于或低于自动调节阈值范围,脑组织可因过度灌注或低灌注而发生水肿或缺血,引起相应的神经功能缺损,与脑卒中、晕厥、可逆性后部白质脑病综合征(PRES)、颅内压升高等神经系统急危重症密切相关^[3-5]。脑血流自动调节与脑卒中的发病机制密切相关,可间接反映脑血管病变后侧支循环代偿能力^[6],因此,定量评估脑血流自动调节能力对探讨脑卒中急性期发病机制和明确二级预防

血压调控的安全范围,具有极其重要的临床意义。此外,脑灌注压(CPP)与颅内压(ICP)调节存在紧密联系,脑血流自动调节能力的定量评估亦广泛应用于神经重症监护领域^[7]。本文回顾脑血流自动调节研究的发展史,以为临床开展脑血流自动调节相关研究提供参考。

一、“脑血流自动调节”概念的提出及早期有创性检测方法

脑血流自动调节相关研究迄今已有近百年历史。最早见诸报道的脑血流自动调节研究肇始于 20 世纪早期,先驱者为英国生理学家 Fog 和 Forbes。1937 年, Fog^[8]在猫模型上观察到软脑膜血管在血压改变时的舒缩变化,由此推断软脑膜血管舒缩功能的调节相对独立,不受自主神经系统控制。这种软脑膜小血管不受自主神经调节的独立舒缩功能,实际上即为脑血流自动调节能力。但是由于技术的局限性,20 世纪上半叶开展的相关研究仅限于动

doi:10.3969/j.issn.1672-6731.2021.01.003

作者单位:100034 北京大学第一医院神经内科

通讯作者:黄一宁,Email:ynhuang@bjmu.edu.cn

物实验,研究方法也只限于血管管径的测量,不具备直接测定脑血流量以反映脑血流自动调节能力的技术基础。尽管如此,软脑膜小血管在血压变化时通过改变管径以维持脑血流量这一重要现象的发现,仍是该领域的里程碑,为后续百年的脑血流自动调节研究奠定了病理生理学基础。

随着检测技术的不断进步与发展,1959年,Lassen^[9]首次提出“脑血流自动调节”的概念,使有创性测定脑血流量成为现实。他采用 Kety-Schmidt 技术,通过动脉和静脉导管取血并采用示踪剂(一氧化氮)定量测量脑血流量以探究低血压患者脑血流动力学变化规律,结果发现平均动脉压(MAP)为 50 mm Hg 是脑血流自动调节之下限。该项研究表明,平均动脉压在不低于 50 mm Hg 的范围内波动时,脑血流量相对恒定,血压过低则脑血流自动调节能力明显受限,脑血流量随血压的降低而下降;而平均动脉压低于 50 mm Hg 时,脑血流量则低于 50 ml/(100 g·min)。Lassen^[9]的研究成果公布 10 余年后,至 1971 年 Ekström-Jodal 等^[10]方证实平均动脉压高于 180~200 mm Hg 为脑血流自动调节之上限。

20 世纪 50~70 年代,研究者相继提出脑血流自动调节机制假说,主要包括肌源性调节假说、化学调节假说和自主神经调节假说。其中,肌源性调节假说最早提出,亦是迄今解释脑血流自动调节最经典的理论;其主要依据是,脑血流自动调节反应极为迅速,可发生于血管跨壁压改变数秒后,于 15~30 秒内即可完成,更像是平滑肌通过压力感受器对血管跨壁压做出的直接反应^[11]。化学调节假说认为,软脑膜小血管周围具有扩血管作用的相关代谢产物如腺苷等,通过扩张小动脉直径以改变脑血流量,脑组织腺苷仅在血压下降时升高,同时引起脑小血管扩张,但这一假说无法解释血压升高后脑小血管收缩的现象^[12]。自主神经对脑血流自动调节的作用相对有限,主要见于失血性休克,交感神经兴奋性增强时,相对于肾脏与肠系膜的血管收缩,脑小血管的收缩并不敏感^[13]。

由此可见,20 世纪 80 年代以前,脑血流自动调节相关研究已实现从动物模型到人体血流动力学监测的飞跃,但受限于检测技术,有创性方法制约了脑血流自动调节能力的定量检测。

二、脑血流自动调节无创性检测方法的应用

20 世纪 80~90 年代,脑血流自动调节无创性检测技术飞速发展并广泛应用于临床,脑血流自动调

节理论也有了重要发展。1982 年,Aaslid 等^[14]最早将经颅多普勒超声(TCD)技术应用于临床,由于具备无创性、费用低廉、可床旁操作与实时监测等优势,成为脑血流动力学监测历史上具有划时代意义的重要方法。此后,TCD 除用于颅内大血管狭窄和侧支循环的筛查与评估,还广泛应用于脑血流自动调节能力的评估,通过颞窗监测双侧大脑中动脉血流速度,间接反映脑血流量,评估远端软脑膜小血管调节能力。Aaslid 团队还发现,二氧化碳可以通过扩张小动脉内径以增加脑血流量,吸入 5% 二氧化碳后,脑血流量可增加约 50%,丰富了脑血流自动调节机制的理论基础^[15]。在脑血流自动调节的早期研究中,大部分研究者认为其是一种静态调节过程,称为静态脑血流自动调节(sCA),是静态和稳态变化的过程,在血压缓慢和渐进性变化时发挥维持稳定脑血流量的作用,表现为相对较长时间内的整体脑血流自动调节能力^[16],然而“静态”不能反映短时间内血压波动对脑血流自动调节能力的影响,即忽视脑血流量变化的速度和潜伏期,究其原因,与 20 世纪 80 年代以前脑血流动力学监测技术无法实现实时监测的局限性有关。1989 年,Aaslid 等^[17]首先提出了“动态脑血流自动调节(dCA)”的概念,指血压改变即刻发生的脑血流速度(CBFV)变化,表现为特定的相对短时间内的脑血流自动调节能力。TCD 较高的时间分辨率使连续监测每个心动周期相对应的脑血流量成为现实,为动态脑血流自动调节的定量检测提供了良好的技术支持。

随着“动态脑血流自动调节”概念的提出,脑血流自动调节机制研究在 20 世纪 90 年代有了较深入的发展,其中内皮源性假说是机制研究领域的新进展。Gaw 和 Bevan^[18]发现,颅内小血管内皮细胞可以在感知血压变化后,通过释放一氧化氮等信号转导分子调控血管平滑肌张力以改变脑血流量。脑血流量的测定方法除 Kety-Schmidt 技术和 TCD 外,随着影像学技术的发展,CTP、PWI、PET、SPECT、近红外光谱(NIRS)技术开始逐渐应用于临床研究,作为脑血流自动调节能力的评估手段^[19]。其中,TCD 因其无创性、简便、费用低廉、可连续监测、重复性强等优点,在各种评估方法中脱颖而出,成为脑血流自动调节定量评估最具实用性的技术。

三、脑血流自动调节检测方法的发展

历经 30 余年的发展,目前脑血流自动调节能力的检测手段已日趋多样,研究者采用不同技术诱发

血压波动,观察血压波动过程中的脑血流量变化,进而评估相应生理过程中的脑血流自动调节能力。

药物诱发血压波动的方法最早应用于静态脑血流自动调节能力的研究,常用药物主要为去氧肾上腺素等^[16]。动态脑血流自动调节能力的检测方法主要分为两类,即通过改变外部条件诱发血压波动或连续监测自发性血压波动。(1)通过改变外部条件诱发的动态脑血流自动调节:是一种刺激-反应方法,通过血压快速下降后脑血流速度再次达稳态过程中的脑血流量变化以反映脑血流自动调节能力。常用检测方法有下肢袖带释放试验、直立倾斜试验和 Valsalva 动作等。下肢袖带释放试验最早由 Aaslid 等^[17]于 1989 年提出,通过血压袖带充气阻断双下肢近端血流,使血压高于基础血压约 20 mm Hg 并维持 2~3 分钟后快速放气,可诱发收缩期血压快速下降。该方法的优点是可于仰卧位检测,因此适用于卧床患者,但缺点是对于脑血流自动调节能力较差而无法适应大幅度血压波动的患者,有加重病情的风险,且不适用于下肢骨折或意识障碍患者。1986 年 Kenny 等^[20]采用倾斜 40° 的倾斜床对 15 例原因未明的晕厥患者进行 60 分钟的持续血压和心率监测,其中 10 例通过倾斜试验诱发血管迷走性晕厥阳性反应,这是直立倾斜试验应用于临床的肇始。体位改变诱发的血压波动是动态脑血流自动调节研究较理想的生理模型,至 20 世纪 90 年代, TCD-直立倾斜试验已用于直立性低血压患者脑血流自动调节相关研究,但是由于器质性心脏病和颅内大动脉狭窄患者进行直立倾斜试验风险较高,属于禁忌证,故限制了该项技术的应用。Valsalva 动作由 Tiecks 等^[21]于 1995 年首次用于评估动态脑血流自动调节能力,通过 Valsalva 动作过程中胸内压短暂性升高造成的静脉回心血量减少以诱发血压下降,进而观察脑血流量变化。由于屏气过程中存在血液二氧化碳分压(PaCO₂)短暂性升高,影响颅内小血管自动调节能力,因此临床采用 Valsalva 动作时,在连续监测血压、心率和脑血流速度的同时,还需同步监测二氧化碳分压。(2)连续监测自发性动态脑血流自动调节:与通过改变外部条件诱发的动态脑血流自动调节不同,“连续监测”的方法可通过记录血压和脑血流的自发性波动评估动态脑血流自动调节能力。最早始于 20 世纪 90 年代,由于监测过程中无需患者配合做任何诱发动作,简便易行,故其临床应用前景较上述外部条件诱发的方法更

广泛,目前是脑血流自动调节能力的主要检测方法,但是连续监测数据分析方法较为复杂,从而限制了其在临床的推广应用。

除基于血压波动监测继发性脑血流量改变的方法,研究者还利用二氧化碳化学调节颅内小血管张力的作用机制,通过注射乙酰唑胺或屏气试验升高二氧化碳分压,测定脑血管运动性,即二氧化碳分压升高后的脑血流速度变化率,以间接反映颅内小血管自动调节能力^[22]。

四、脑血流自动调节能力评估方法的发展

脑血流自动调节能力的定量评估是近 20 年脑血流自动调节研究的热点和难点。迄今尚缺乏检测“金标准”,研究思路多采用数学建模方法,通过分析血压与脑血流量之间的函数关系,定量评估脑血流自动调节能力,主要分为线性函数模型和非线性函数模型。首个基于线性模型的脑血流自动调节分析方法是自动调节指数(ARI),由 Tiecks 等^[21]于 1995 年率先提出。该方法通过计算机构建动脉血压(ABP)骤降后脑血流速度变化的 10 条标准应答模型曲线,并以此将自动调节指数分为 0~9 级共 10 级,0 级代表脑血流自动调节完全消失、9 级代表脑血流自动调节最佳。该模型算法简便,应用广泛,但是由于完全基于数学公式计算,未考虑到脑血流自动调节的复杂生理学机制,且可重复性较差,使其准确性受到影响。此后,又相继提出自动调节斜率指数(ASI)、恢复率(ROR)等一系列评估脑血流自动调节能力的生理参数及相关算法,但是其理论基础与自动调节指数类似,亦存在相同的局限性^[22]。传递函数分析(TFA)是脑血流自动调节研究中应用最为成熟的线性动力学模型,始于 20 世纪 90 年代。该模型是一种基于傅里叶变换的评估频域的方法,用于分析连续每搏血压与脑血流量之间的关系,即通过分析作为输入信号的血压与作为输出信号的脑血流量的实时变化,定量评估脑血流自动调节能力。主要参数包括增益、相位差和一致性函数。能够维持正常生理活动的脑血流自动调节使增益衰减,因此,低增益提示存在脑血流自动调节,高增益提示脑血流自动调节的有效性减弱;如果血压与脑血流速度之间的相位差为正值,当脑血流自动调节能力下降时则伴随相位差的减小,相位差为零提示脑血流自动调节消失。一致性描述的是血压与脑血流速度之间的线性关系,一致性较高提示二者呈线性相关,一致性接近零则提示非线性

关系^[23]。

上述定量评估方法均基于假定的前提,即动脉血压和脑血流速度等生理信号稳定且二者呈线性相关。然而实际上,血压与脑血流速度既不稳定又非线性信号,因此通过线性动力学模型研究脑血流自动调节能力存在较大的局限性。鉴于此,21 世纪初 Lo 等^[24]提出通过希尔伯特-黄变换方法建模,采用多模态血流血压分析(MMPF)定量评估脑血流自动调节能力,该方法基于希尔伯特-黄变换,通过集合经验模态分解(EEMD),提前分析连续采集的血压和脑血流速度信号,以量化二者之间的相位差,相位差越小、脑血流量受血压波动的影响越大,对应的脑血流自动调节能力越差。

五、脑血流自动调节在脑血管病领域的临床研究进展

近 20 年来,脑血流自动调节研究主要集中于缺血性卒中领域。有研究显示,各种类型的缺血性卒中患者普遍存在脑血流自动调节能力损伤^[25],其中,脑小血管病患者同时存在双侧大脑半球的脑血流自动调节能力损伤^[26];而大面积缺血性卒中患者的脑血流自动调节能力损伤仅局限于患侧大脑半球^[27],同时相位差降低也是此类患者 24 小时内发生出血性转化($P=0.033$)和脑水肿($P=0.002$)等不良预后的预测因素^[28];颈动脉狭窄患者患侧脑血流自动调节能力损伤是同侧缺血性卒中风险增加的预测因素($OR=5.0, 95\%CI: 2\sim 13; P=0.0007$)^[29]。对于出血性卒中患者,脑血流自动调节能力亦与预后相关,脑实质出血患者的脑血流自动调节能力损伤与临床和影像学严重程度相关($P=0.024$)^[30];评估蛛网膜下腔出血患者的脑血流自动调节能力可预测迟发性脑缺血($OR=7.5, 95\%CI: 3.0\sim 18.4; P=0.04$)和脑血管痉挛($OR=4.5, 95\%CI: 1.8\sim 11.1; P=0.03$)的发生^[31]。

综上所述,纵观脑血流自动调节研究的历史,随着技术的进步和数学建模方法的引入,脑血流自动调节的定量检测已广泛应用于脑血管病、晕厥、颅内压升高等神经系统疾病的诊治过程。精准医学是现代医学发展的必然趋势,对于诸多临床实际问题,如脑卒中急性期管理中的血压管理和颅内高压治疗、二级预防中的大动脉粥样硬化性患者制定个体化降压目标等,相信随着脑血流自动调节研究的深入,这一研究领域还将获得更大的突破。

利益冲突 无

参 考 文 献

- [1] Panerai RB. Assessment of cerebral pressure autoregulation in humans: a review of measurement methods [J]. *Physiol Meas*, 1998, 19:305-338.
- [2] Paulson OB, Strandgaard S, Edvinsson L. Cerebral autoregulation[J]. *Cerebrovasc Brain Metab Rev*, 1990, 2:161-192.
- [3] Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Serial changes in static and dynamic cerebral autoregulation after acute ischaemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2003, 16:69-75.
- [4] Franco Folino A. Cerebral autoregulation and syncope [J]. *Prog Cardiovasc Dis*, 2007, 50:49-80.
- [5] Grossbach AJ, Abel TJ, Hodis B, Wassef SN, Greenlee JD. Hypertensive posterior reversible encephalopathy syndrome causing posterior fossa edema and hydrocephalus [J]. *J Clin Neurosci*, 2014, 21:207-211.
- [6] Eames PJ, Blake MJ, Dawson SL, Panerai RB, Potter JF. Dynamic cerebral autoregulation and beat to beat blood pressure control are impaired in acute ischaemic stroke [J]. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2002, 72:467-472.
- [7] de -Lima -Oliveira M, Salinet ASM, Nogueira RC, de Azevedo DS, Paiva WS, Teixeira MJ, Bor - Seng - Shu E. Intracranial hypertension and cerebral autoregulation: a systematic review and Meta-analysis [J]. *World Neurosurg*, 2018, 113:110-124.
- [8] Fog M. Cerebral circulation: the reaction of the pial arteries to a fall in blood pressure [J]. *J Nerv Med Dis*, 1937, 37:351-364.
- [9] Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man [J]. *Physiol Rev*, 1959, 39:183-238.
- [10] Ekström-Jodal B, Häggendal E, Linder LE, Nilsson NJ. Cerebral blood flow autoregulation at high arterial pressures and different levels of carbon dioxide tension in dogs [J]. *Eur Neurol*, 1971-1972, 6:6-10.
- [11] Symon L, Held K, Dorsch NW. A study of regional autoregulation in the cerebral circulation to increased perfusion pressure in normocapnia and hypercapnia [J]. *Stroke*, 1973, 4: 139-147.
- [12] Winn HR, Welsh JE, Rubio R, Berne RM. Brain adenosine production in rat during sustained alteration of systemic blood pressure [J]. *Am J Physiol*, 1980, 239:H636-641.
- [13] Olesen J. The effect of intracarotid epinephrine, norepinephrine, and angiotensin on the regional cerebral blood flow in man [J]. *Neurology*, 1972, 22:978-987.
- [14] Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries [J]. *J Neurosurg*, 1982, 57:769-774.
- [15] Markwalder TM, Grolimund P, Seiler RW, Roth F, Aaslid R. Dependency of blood flow velocity in the middle cerebral artery on end - tidal carbon dioxide partial pressure: a transcranial ultrasound Doppler study [J]. *J Cereb Blood Flow Metab*, 1984, 4:368-372.
- [16] Tiecks FP, Lam AM, Aaslid R, Newell DW. Comparison of static and dynamic cerebral autoregulation measurements [J]. *Stroke*, 1995, 26:1014-1019.
- [17] Aaslid R, Lindgaard KF, Sorteberg W, Nornes H. Cerebral autoregulation dynamics in humans [J]. *Stroke*, 1989, 20:45-52.
- [18] Gaw AJ, Bevan JA. Flow - induced relaxation of the rabbit middle cerebral artery is composed of both endothelium - dependent and - independent components [J]. *Stroke*, 1993, 24: 105-109.
- [19] Panerai RB. Cerebral autoregulation: from models to clinical applications [J]. *Cardiovasc Eng*, 2008, 8:42-59.

- [20] Kenny RA, Ingram A, Bayliss J, Sutton R. Head-up tilt: a useful test for investigating unexplained syncope [J]. *Lancet*, 1986, 1:1352-1355.
- [21] Tiecks FP, Lam AM, Matta BF, Strebel S, Douville C, Newell DW. Effects of the valsalva maneuver on cerebral circulation in healthy adults: a transcranial Doppler study [J]. *Stroke*, 1995, 26:1386-1392.
- [22] Aaslid R. Cerebral autoregulation and vasomotor reactivity [J]. *Front Neurol Neurosci*, 2006, 21:216-228.
- [23] Zhang R, Zuckerman JH, Giller CA, Levine BD. Transfer function analysis of dynamic cerebral autoregulation in humans [J]. *Am J Physiol*, 1998, 274(1 Pt 2):H233-241.
- [24] Lo MT, Hu K, Liu Y, Peng CK, Novak V. Multimodal pressure flow analysis: application of Hilbert Huang transform in cerebral blood flow regulation [J]. *EURASIP J Adv Signal Process*, 2008:ID785243.
- [25] Castro P, Azevedo E, Sorond F. Cerebral autoregulation in stroke [J]. *Curr Atheroscler Rep*, 2018, 20:37.
- [26] Castro P, Serrador JM, Rocha I, Sorond F, Azevedo E. Efficacy of cerebral autoregulation in early ischemic stroke predicts smaller infarcts and better outcome [J]. *Front Neurol*, 2017, 8: 113.
- [27] Xiong L, Tian G, Lin W, Wang W, Wang L, Leung T, Mok V, Liu J, Chen X, Wong KS. Is dynamic cerebral autoregulation bilaterally impaired after unilateral acute ischemic stroke [J]? *J Stroke Cerebrovasc Dis*, 2017, 26:1081-1087.
- [28] Petersen NH, Ortega-Gutierrez S, Reccius A, Masurkar A, Huang A, Marshall RS. Dynamic cerebral autoregulation is transiently impaired for one week after large-vessel acute ischemic stroke [J]. *Cerebrovasc Dis*, 2015, 39:144-150.
- [29] Oldag A, Neumann J, Goertler M, Hinrichs H, Heinze HJ, Kupsch A, Sweeney-Reed CM, Kopitzki K. Near-infrared spectroscopy and transcranial sonography to evaluate cerebral autoregulation in middle cerebral artery stenosis-occlusive disease [J]. *J Neurol*, 2016, 263:2296-2301.
- [30] Ma H, Guo ZN, Sun X, Liu J, Lv S, Zhao L, Guo W, Jin H, Yang Y. Hematoma volume is a predictive factor of disturbed autoregulation after spontaneous intracerebral hemorrhage [J]. *J Neurol Sci*, 2017, 382:96-100.
- [31] Hockel K, Diedler J, Steiner J, Birkenhauer U, Ernemann U, Schuhmann MU. Effect of intra-arterial and intravenous nimodipine therapy of cerebral vasospasm after subarachnoid hemorrhage on cerebrovascular reactivity and oxygenation [J]. *World Neurosurg*, 2017, 101:372-378.

(收稿日期:2021-01-19)

(本文编辑:彭一帆)

《中国现代神经疾病杂志》2021 年广告征订启事

《中国现代神经疾病杂志》(ISSN 1672-6731, CN 12-1363/R)是国家卫生健康委员会主管,中国医师协会、天津市科学技术协会、天津市神经科学学会、天津市环湖医院主办的神经病学专业学术期刊。月刊,国内外公开发行。目前本刊已入编北京大学图书馆《中文核心期刊要目总览》2017 年版(即第 8 版)之神经病学与精神病学类的核心期刊、中国科技论文统计源期刊(中国科技核心期刊)和 RCCSE 中国核心学术期刊,并已被 EMBASE/SCOPUS、Chemical Abstracts(CA)、DOAJ、EBSCO-CINAHL 等国际知名检索机构收录。

本刊订阅用户遍及全国各级医疗单位、高等医学院校、各级医学院校图书馆、科研单位和个人。为加强本刊与神经内外科医学科研、医药、医疗器械行业的合作,共同宣传推广新药、新器械和新技术,促进互惠双赢,现诚邀广告合作方。现将刊登广告注意事项告知:

1. 严格遵守《中华人民共和国广告法》,刊登广告单位必须经国家级或所在省级食品药品监督管理局审核批准,并在广告发布地的省级医疗药品和医疗器械行政监督管理部门备案。

2. 刊登广告单位必须附有国家食品药品监督管理局核发的《药品广告审查表》和《医疗器械广告审查表》。广告内容应与医疗药品和医疗器械广告批准文号同时发布。广告审查批准文号有效期 1 年。

3. 广告文字简练,图片清晰、规范,必须以大 16 开本为基准进行设计,广告图稿原图或资料请于广告发布前 1 个月发送至编辑部邮箱(xdsjjbzz@263.net.cn)。

4. 凡刊登广告者,须与编辑部提前签订广告发布合同,根据合同具体内容执行。

联系地址:天津市津南区吉兆路 6 号天津市环湖医院 A 座 2 楼西区。邮政编码:300350。联系人:陈雪。联系电话:(022) 59065612。Email: xdsjjbzz@263.net.cn。